

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-208475

(43) 公開日 平成8年(1996)8月13日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/445	A E D			
	A A H			
	A A M			
	A B E			
	A B G			

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平7-20228	(71) 出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22) 出願日	平成7年(1995)2月8日	(72) 発明者	岩元 俊朗 茨城県土浦市大字右舂21-3
		(72) 発明者	村松 秀行 茨城県つくば市二の宮4-8-3-6-505
		(72) 発明者	西川 元章 茨城県北相馬郡守谷町久保ヶ丘4-19-3
		(72) 発明者	橋本 正治 茨城県つくば市梅園2-15-3

(54) 【発明の名称】 新用途

(57) 【要約】

【構成】 2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする一酸化窒素産生阻害剤。

【効果】 2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩は強い一酸化窒素産生阻害作用を有し、かつ毒性が低いため一酸化窒素産生阻害剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする一酸化窒素産生阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩の製造方法、またはそれらを有効成分として含有する一酸化窒素 (NO) 産生阻害剤に関するものであり、医療の分野で利用される。

【0002】

【従来の技術】この発明の2-イミノピペリジン・塩酸塩は合成試薬として市販されている公知物質であるが、2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩の微生物由来の発酵による製造方法および一酸化窒素 (NO) 産生阻害作用を有する事は知られていない。

【0003】

【発明の構成】この発明は、2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩の製造方法、またはそれらを有効成分として含有する事を特徴とする一酸化窒素 (NO) 産生阻害剤に関する。2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩は、化学合成によって製造される以外にも、たとえば、下記に示されるように本発明者らがニュージーランドで採取した土壌サンプルから新たに分離した微生物ストレプトミセス・アトロオリバセス No. 70757 株 (*Streptomyces atroolivaceus* No. 70757) によって生産する事ができる。以下に、*Streptomyces atroolivaceus* No. 70757 株の菌学的性質を示す。

【0004】No. 70757の菌学的性質

No. 70757株はニュージーランドで採集した土壌サンプルから分離された。本菌株の形態、培養性状、生理的性質を調べるための培地、方法は、主にシャーリングとゴットリーブ⁽¹⁾、ワックスマン⁽²⁾に従った。それぞれの培養は30℃で14日間行った後、観察した。形態観察は酵母エキス・麦芽エキス寒天、オートミール寒天、無機塩・でんぷん寒天で培養後、光学及び走査型電子顕微鏡で観察した。炭素源の利用性はブリドハムとゴットリーブの培地⁽³⁾を用いた。色名は”メシュエー

・ハンドブック・オブ・カラー”⁽⁴⁾から引用した。細胞壁のアミノ酸はベッカー等⁽⁵⁾、山口⁽⁶⁾の方法に従った。本菌株の凍結乾燥サンプルは、工業技術院生命工学工業技術研究所 (茨城県つくば市東1-1-3) に寄託されている。(寄託番号:FERMBP-4972;寄託日:1995年1月18日)

【0005】(1)形態的特徴

基生菌糸はよく発達し、不規則に分枝するが断裂しない。基生菌糸から伸長した気菌糸は単純分枝し、長い孢子鎖を形成する。気菌糸の形は、直状、曲状、波状でブリドハム等の分類⁽⁷⁾のRFタイプに属する。1つの孢子連鎖は20個以上の孢子からなる。孢子は表面が平滑で、0.5-0.7×0.5-0.7μmの大きさの円筒型であった。菌核、孢子囊、遊走子は観察されなかった。

(2)培養性状

結果を表1に示す。気菌糸の色は淡灰色から灰色、生育裏面の色は暗灰色、オリーブ、オリーブ灰色を呈する。菌体内色素はpH感受性ではない。可溶性色素およびメラノイド色素の産生はみられなかった。

(3)細胞壁タイプ

全菌体分解物の分析の結果、LL-ジアミノピメリン酸の存在が確認できた。従って本菌株の細胞壁タイプはI型と考えられる。

(4)生理的性質

表2に示すように多くの炭素源を利用でき、澱粉の加水分解活性は陽性であった。

(5)同定

形態観察及び化学分析の結果からNo. 70757株はストレプトミセス (*Streptomyces*) 属に属すると考えられる⁽⁷⁾。そこで本菌株を文献に記載されたストレプトミセス属の種と比較した⁽⁸⁾⁻⁽¹²⁾。その結果、ストレプトミセス・アトロオリバセウス (*Streptomyces atroolivaceus*) の記載上の性質と本株の性質は殆ど同一であった。そこで本菌株をストレプトミセス・アトロオリバセウス No. 70757 (*Streptomyces atroolivaceus* No. 70757) 株と命名した。

【0006】

【表1】

表1: No. 70757株の培養性状

培地	培養性状
酵母エキス・麦芽エキス 寒天 (ISP-2)	G: 普通 A: 貧弱、淡灰色 (1D1) R: 暗灰色 (1F1) S: なし
オートミール寒天 (ISP-3)	G: 普通 A: 貧弱、灰色 (1E1) R: オリーブ (2F3) S: なし
無機塩・でんぷん寒天 (ISP-4)	G: 普通 A: 良好、灰色 (1E1) R: オリーブ灰色 (2F4) S: なし
グリセリン・アスパラギン 寒天 (ISP-5)	G: 良好 A: 豊富、灰色 (1E1) R: オリーブ (3F5) S: なし
ペプトン・酵母エキス・ 鉄寒天 (ISP-6)	G: 貧弱 A: なし R: 無色 S: なし
チロシン寒天 (ISP-7)	G: 良好 A: 普通、灰色 (1E1) R: オリーブ茶 (4F3) S: なし

G: 生育; A: 気菌糸; R: 生育裏面の色; S: 可溶性色素
生育裏面の色に付されているコードは引用文献(4)による。

【0007】

【表2】

表2: No. 70757株の炭素源利用性

炭素源	生育
D-グルコース	+
シュークロース	+
D-キシロース	+
D-フルクトース	±
L-ラムノース	+
ラフィノース	+
L-アラビノース	+
イノシトール	-
D-マンニトール	±

+: 利用する ±: わずかに利用する
-: 利用しない

【0008】引用文献

- (1) Shirling, E. B. and D. Gottlieb: Methods for characterization of Streptomyces species. Int. J. Syst. Bacteriol. 16, 313-340, 1966
(2) Waksman, S. A.: The actinomycetes Vol. 2: Classification, identification and description of gen

era and species: The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1961

- 30 (3) Pridham, T. G. and D. Gottlieb: The utilization of carbon compounds by some Actinomycetales as an acid for species determination: J. Bacteriol. 56: 107-114, 1948
(4) Kornerup, A. and J. H. Wanscher: Methuen Handbook of Colour, Methuen, London, 1978
(5) Becker, B., M. P. Lechevalier, R. E. Gordon and H. A. Lechevalier: Rapid differentiation between Nocardia and Streptomyces by paper chromatography of whole-cell hydrolysates: Appl. Microbiol. 12, 421-423, 1964
40 (6) Yamaguchi, T.: Comparison of the cell wall composition of morphologically distinct actinomycetes: J. Bacteriol. 89: 444-453, 1965
(7) Pridham, T. G., et al.: Appl. Microbiol. 6: 54, 1958
(8) Shirling, E. B. and D. Gottlieb: Cooperative description of type culture of Streptomyces. 2. Species descriptions from first study. Intern. J. Syst. Bacteriol. 18: 69-189, 1968
50 (9) Shirling, E. B. and D. Gottlieb: Cooperative

discription of typeculture of Streptomyces. 3. Additional species descriptions from first and second studies. Intern. J. Syst. Bacteriol. 18: 279-392, 1968

(10) Shirling, E. B. and D. Gottlieb: Cooperative discription of typeculture of Streptomyces. 4. Species descriptions from second, third and fourth studies. Intern. J. Syst. Bacteriol. 19: 391-512, 1969

(11) Skerman, V. B., V. McGowan and P. H. A. Sneath: Approved list of bacterial names. Intern. J. Syst. Bacteriol. 30: 225-420, 1980

(12) Moore, W. E., E. P. Cato and L. V. H. Moore: Index of bacterial and Yeast Nomenclatural Changes Published in the I. J. S. B. Since the 1980 Approved List of Bacterial Names Intern. J. Syst. Bacteriol. 35: 382-407, 1985

【0009】2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩の生産は、単に説明を目的として挙げただけの明細書記載の特定の微生物の使用に限定されるものではないことを理解すべきである。この発明は、記載の微生物からX線照射、紫外線照射、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、2-アミノプリン等の変異処理により取得できる人工変異株並びに自然変異株を含めて2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩を生産する全ての変異株の使用をも包含するものである。

【0010】本発明に係る2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩は、該物質生産菌（例えばNo. 70757株）を資化する炭素及び窒素源を含む栄養培地中に接種し、好気条件下で培養することにより（例えば、振とう培養、通気攪拌培養等）、生産せしめることができる。炭素源としては、グルコース、シュクロース、キシロース、ラムノース、アラビノース、マンニトール、澱粉、変性澱粉、フラクトース、グリセリンその他の炭水化物を使用するのが好ましい。窒素源としては、オートミール、酵母エキス、ペプトン、グルテンミール、綿実粉、綿実油粕、大豆粉、コーンステープリカー、乾燥酵母、小麦胚芽、落花生粉、チキン骨肉ミール等を使用するのが好ましいが、アンモニウム塩（例えば、硝酸アンモニウム、硫酸アンモニウム、リン酸アンモニウム等）、尿素、アミノ酸等の無機及び有機の窒素化合物も有利に使用することができる。

【0011】これらの炭素源及び窒素源は、併用するのが有利であるが、純粋なものを必ずしも使用する必要はない。不純なものには、生長因子や微量要素が含まれている場合などもあり、有利な場合があるからである。必要ある場合には、例えば次のような無機塩類を培地に添加してもよい：炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化

ナトリウム、塩化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、マグネシウム塩（硫酸マグネシウム等）、銅塩、コバルト塩等。特に、培地が強く発砲するのであれば、必要あるときに、液体パラフィン、動物油、植物油、鉱物油、アデカノール LG-109（旭電化工業株式会社製）、シリコン等を添加してもよい。

【0012】目的物質を大量に工業生産するには、他の発酵生産物の場合と同様に、通気攪拌培養するのが好ましい。少量生産の場合は、フラスコを用いる振とう培養が好適である。また、培養を大きなタンクで行う場合、2-イミノピペリジンおよびその医薬として許容される塩の生産工程において菌の生育遅延を防止するため、はじめに比較的少量の培地に生産菌を接種培養した後、次に培養物を大きな生産タンクに移してそこで生産培養するのが好ましい。この場合、前培養に使用する培地及び生産培養に使用する培地の組成は、両者ともに同一であってもよいし必要あれば両者を変えてもよい。

【0013】培養は通気攪拌条件で行うのが好ましく、例えばプロペラやその他機械による攪拌、ファーマンターの回転または振とう、ポンプ処理、空気の吹込み等既知の方法が適宜使用される。通気用の空気は滅菌したものをを用いる。培養温度は、本2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩生産菌が本物質を生産する範囲内で適宜変更しうるが、通常は1~40℃、好ましくは14~36℃で培養するのがよい。培養時間は、培養条件や培養量によっても異なるが通常は約1日~1週間である。発酵終了後、培養物から目的とする2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩を回収する。すなわち、菌体は、直接水及び/又は有機溶媒による抽出、あるいは、これを機械的に又は超音波等既知の手段を用いて破壊した後、水及び/又は有機溶媒で抽出した後、常法にしたがって回収、精製する。培養液の場合は、直接、常法にしたがって回収、精製すればよい。

【0014】回収、精製方法としては、例えば、水、有機溶媒、これらの混合溶媒による溶媒抽出；イオン交換樹脂等を用いるクロマトグラフィー；単一溶媒又は混合溶媒からの再結晶等常法が適宜単独であるいは組合わせて使用できる。2-イミノピペリジンの医薬として許容される塩は慣用の無毒性の塩であって、例えば、有機酸との塩（例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等）、無機酸との塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、等）との塩などが挙げられる。

【0015】この発明の2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩は一酸化窒素（NO）産生阻害作用を有し、一酸化窒素産生阻害剤の有効成分として有用である。この発明の一酸化窒素産生阻害剤は、敗血

症性ショック、I型糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、潰瘍性大腸炎、慢性大腸炎、糸球体腎炎、脳梗塞、慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛風、片頭痛、神経炎、骨粗鬆症、SLE（全身性エリテマトーデス）、臓器移植、喘息、ARDS（呼吸窮迫症候群（成人））、带状疱疹後神経痛、心筋炎、心不全、滑膜炎、ガンの転移、アルツハイマー病等の予防および治療に有効である。次に、この発明の2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩が、一酸化窒素（NO）産生に対して優れた阻害作用を示すことを試験例1により説明する。

【0016】試験例1

(1) J774.1細胞を用いた一酸化窒素（NO）産生阻害活性

10%ウシ胎児血清（FBS）を含むダルベッコウ改変イーグル培地（DMEM）に懸濁したJ774.1細胞（マウスマクロファージ由来）を96穴プレート（コーニング社製）に分注し、37℃ 5%炭酸ガス培養器内で細胞が $6-8 \times 10^4$ ケ/wellになるまで培養した。次いで目的濃度に予め希釈した試験化合物を含むリポポリサッカライド（LPS）（ $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）及びインターフェロン- γ （INF- γ ）（ $4 \text{ U}/\text{ml}$ ）を添加した10% FBS：DMEMで培地交換し、さらに20時間培養した。このようにして得られた細胞培養上清90 μl にGriess試薬（スルファニルアミド1%とナフチルエチレンジアミン0.1%を含む2.5%リン酸水溶液）100 μl を加え550nmにおける吸光度を測定することによりNOの代謝物としての亜硝酸塩量を定量し、NO産生阻害活性を算出した。

(2) 試験化合物：2-イミノピペリジン・塩酸塩

(3) 結果：

【表3】

試験化合物（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）	阻害活性（%）
32	100

さらに、この発明の2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩が、安全性においても優れていることを試験例2により説明する。

【0017】試験例2

急性毒性実験

(1) 試験化合物：2-イミノピペリジン・塩酸塩

(2) 試験方法及び結果：5週令の雌性ICRマウスに生理食塩水に溶解した試験化合物を経口ゾンデを用いて経口投与し、薬物投与から7日目まで観察し、死亡例の有無を調べた。その結果、試験化合物を320mg/kg

g、100mg/kg、32mg/kg、10mg/kg及び3.2mg/kgを経口投与したマウスを1週間飼育観察したが死亡例は全く認められなかった。

【0018】この発明の一酸化窒素産生阻害剤の有効成分である2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩はそれ自体をそのまま投与することもできるが、一般には、医薬として許容される種々の製剤組成物として投与される。製剤組成物の剤形の例としては、例えば溶液、乳濁液、懸濁液、カプセル剤、顆粒剤、散剤、錠剤、シロップ剤等の経口剤、軟膏剤、点眼剤、点鼻剤等の外用もしくは局所投与剤、吸入剤、注射剤、坐剤等が挙げられる。これらの製剤組成物は例えば蔗糖、でんぶん、マンニット、ソルビット、乳糖、ぶどう糖、セルロース、タルク、磷酸カルシウム、炭酸カルシウム等の賦形剤、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビヤゴム、ポリエチレングリコール、蔗糖、でんぶん等の結合剤、例えばでんぶん、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルでんぶん、炭酸水素ナトリウム、磷酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クエン酸カルシウム等の崩壊剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム等の滑沢剤、例えばクエン酸、メントール、グリシン、ソルビトール、オレンジ末等の矯味剤、例えば安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン等の保存剤、例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、酢酸等の安定剤、例えばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウム等の懸濁剤、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース等の分散剤、例えば水等の溶剤、例えば塩酸等の溶解剤、例えばモノステアリン酸ナトリウム等の乳化剤、例えばレモンエッセンス、プレミヤ等の着香剤、例えば塩化ベンザルコニウム等の防腐剤、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、マイクロクリスタリンワックス、サラシミツロウ、流動パラフィン、白色ワセリン等の基剤等を用いて、常法により製剤化される。この発明の製剤組成物の投与量は患者の年齢、体重、症状、投与方法などにより異なるが、通常、その有効成分である2-イミノピペリジンまたはその医薬として許容される塩を1回当たり1～300mgの範囲内で、好ましくは1～100mgの範囲内で、経口投与または非経口投与される。以下に本発明を実施例により説明する。

【0019】実施例1

下記処方中の成分を常法に従って混合して注射剤を得る。

【表4】

注射剤の処方内容

主薬	2-イミノピペリジン・塩酸塩	100mg
溶剤	注射用水	適量
全 量		10ml

【0020】実施例2

*る。

下記処方中の成分を常法に従って混合して吸入剤を得* 【表5】

吸入剤の処方内容

主薬	2-イミノピペリジン・塩酸塩	12mg
賦形剤	乳糖	88mg
全 量		100mg

実施例3

※を得る。

下記処方中の成分を常法に従って混合して点滴用注射剤※ 【表6】

注射剤（点滴用製剤）の処方内容

主薬	2-イミノピペリジン・塩酸塩	5mg
溶剤	注射用水	適量
全 量		5ml

【0021】実施例4

★を得る。

下記処方中の成分を常法に従って混合し、圧縮して錠剤★ 【表7】

錠剤の処方内容

主 薬	2-イミノピペリジン・塩酸塩	50mg
崩壊剤	カルボキシメチルセルロースカルシウム	3mg
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース	1mg
賦形剤	結晶セルロース	適量
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム	2.5mg
全 量		90mg

【0022】実施例5

☆る。

下記処方中の成分を常法に従って混合し、軟膏剤を得☆ 【表8】

軟膏剤の処方内容

主 薬	2-イミノピペリジン・塩酸塩	5 g
基 剤	サラシミツロウ	5 g
基 剤	流動パラフィン	23.9 g
基 剤	白色ワセリン	40 g
基 剤	マイクロクリスタリンワックス	2 g
乳化剤	モノステアリン酸グリセリン	2 g
溶 剤	精製水	適量
全 量		100 g

【0023】実施例6

得る。

下記処方中の成分を常法に従って混合し、シロップ剤を 【表9】

11

12

シロップ剤の処方内容

主 薬	2-イミノピペリジン・塩酸塩	500 mg
甘味剤	ソルビトール70%液	30 g
保存剤	安息香酸ナトリウム	0.1 g
着香剤	レモンエッセンスプレミア	0.04 g
溶 剤	精製水	適量
全 量		1.00 ml

【0024】実施例7

10*点眼剤を得る。

下記処方中の成分を常法に従って混合し、点鼻剤および* 【表10】

点鼻剤および点眼剤の処方内容

主 薬	2-イミノピペリジン・塩酸塩	50 mg
防腐剤	塩化ベンザルコニウム	0.01 mg
安定性化剤	エデト酸ナトリウム	0.01 mg
溶 剤	精製水	適量
全 量		10 ml

【0025】実施例8

20※【表11】

下記処方中の成分を常法に従って混合し、坐剤を得る。 ※

坐剤の処方内容

主 薬	2-イミノピペリジン・塩酸塩	20 mg
基 剤	ポリエチレングリコール (PEG)	980 mg
全 量		1000 mg

【0026】実施例9

コーンスターチ1%、グルコース1%、落花生粉末0.5%、大豆粉0.5%、乾燥酵母0.5%およびCaCO₃ 2%の組成からなる液体培地を、500ml容エルレンマイヤーフラスコ4本に160mlずつ分注し、121℃で30分間滅菌した。各々の培地にStreptomyces atroolivaceus No. 70757株の斜面培養物を一白金耳ずつ接種し30℃で3日間振とう培養した。次に、シュクロース2%、変性デンプン1%、コーンスティプリカー0.5%、ペプトン0.5%、落花生粉末1%、MgSO₄・7H₂O 0.05%、CaCO₃ 0.02% (CaCO₃は6N-水酸化ナトリウムで液体培地をpH6.8に修正後添加)及び消泡剤【アデカノールLG-109 (旭電化工業株式会社製)】0.05%の組成からなる液体培地を301容ジャーファーメンター2基に201ずつ注入し、121℃で30分間滅菌した後、上記培養物を2本ずつ接種し30℃で3日間通気攪拌培養した。培養終了後、上記培養物に濾過補助剤を添加し、濾過することにより351の濾液を得た。この濾液を41の陰イオン交換樹脂(Dowex 1×2; OH⁻タイプ)カラムに付し通過させた。この通過液を6N-HClでpH6.5に修正し、21の活性炭カラムに吸着させ

101の水で洗浄後0.01N-HClで溶出した。溶出区(221)を6N-NaOHでpH6.0に修正し11の陽イオン交換樹脂CM-Sephadex C-25 (ファルマシアジャパン株式会社製) (0.2M-NaH₂PO₄で平衡化)カラムに吸着させた。このカラムを41のイオン交換水で洗浄後、0.1M-NaH₂PO₄で活性物質を溶出した。この溶出区3.31を11の吸着樹脂Sepabeads SP-207 (三菱化成株式会社製)カラムに吸着させた後、31の0.1M-NaH₂PO₄及び41のイオン交換水で洗浄し、0.0025N-HCl-50%メタノール溶液で活性物質を溶出した。活性分画を減圧下に濃縮しメタノールを除去した後、凍結乾燥した。凍結乾燥品に50mlのメタノールを加え不溶物を除去後、減圧下に濃縮乾固することにより450mgの油状物質を得た。この油状物質をアセトニトリル(30ml)に溶解し沈澱物を除去し減圧濃縮することにより白色粉末(230mg)を得た。得られた白色粉末の理化学的性質は以下の通りである。

【0027】(1) 分子式:

C₅H₁₀N₂・HCl

(2) FAB-MS:

FAB-MS (m/z): 99 (フリー体のM+H)

(3) 元素分析:

計算値(%) ($C_5H_{10}N_2 \cdot HCl$ として)

C: 44.61; H: 8.24; N: 20.81; Cl: 26.34

実測値(%) C: 44.15; H: 8.64; N: 20.37; Cl: 24.92

(4) 赤外線吸収スペクトル:

FT-IR(KBr): 3300~2700, 1680, 1530, 1420, 1360, 1330, 1170, 990 cm^{-1} (5) 1H 核磁気共鳴スペクトル:NMR (400MHz, CD_3OD , δ):

3.36-3.40 (2H, m), 2.60-2.64 (2H, m), 1.78-1.87 (4H, m)

(6) ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル: ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD , δ):

168.3 (s), 42.6 (t), 26.8 (t), 21.7 (t), 19.0 (t)

さらに上記理化学的性質から、その構造決定を試みて、2-イミノピペリジン・塩酸塩と同定した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A 6 1 K 31/445

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A B J

A B N

A C D

A C J

A D F

A D M

A D P

A D T

A D U

// C 0 7 D 211/72

C 1 2 P 17/12

(C 1 2 P 17/12

C 1 2 R 1:465)